

ANNÉE 19 71

THÈSE

N° —

3

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BRUNET Anne

née le 6 Février 1945 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1971

CHEMODECTOME CARDIAQUE

ET ADENOME HYPOPHYSAIRE

Président :

Monsieur ROUJEAU, Professeur

ANNÉE 19 71

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BRUNET Anne

née le 6 Février 1945 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

19

CHEMODECTOME CARDIAQUE

ET ADENOME HYPOPHYSAIRE

Président :

Monsieur ROUJEAU, Professeur



A mes PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur Jean ROUJEAU
Médecin Biologiste des Hopitaux
Chef du département d'Anatomie Pathologique de la
Faculté de Médecine Lariboisière- Saint Louis.

Il nous a conseillée et guidée tout au long
de ce travail avec beaucoup de gentillesse
et de mansétude et a bien voulu accepter
la présidence de cette thèse.

Il nous a initiée à l'Anatomie Pathologique
et orientée vers cette discipline morphologique
dont les perspectives sont de plus en plus
ouvertes.

Nous tenons à lui exprimer ici notre
reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel LAMOTTE
Professeur de Thérapeutique à la Faculté.
Médecin de l'Hopital Lariboisière.

Nous le remercions de la grande obligeance
dont il a fait preuve en nous permettant
d'accéder à la source des renseignements
qui constituent la base de cette étude.

I N T R O D U C T I O N

DEFINITION DU CHEMORECEPTOME OU CHEMODECTOME.

Le nom de chémoreceptome est venu progressivement remplacer celui de "paragangliome non chromaffine" précédemment proposé, pour définir les tumeurs qui se développent à partir d'éléments dérivés, comme les organes chromaffines, c'est à dire la médullosurrénale et l'organe de Zucker Kandl, de la crête neurale, mais ne possédant pas de réaction positive par la méthode de Henlé.

Ce changement de dénomination n'est pas purement formel, car peu à peu on a distingué, de façon plus précise au sein des paraganglions, le groupe des effecteurs, d'origine sympathique, et sécrétant de l'adrénaline et/ou de la noradrénaline, et le groupe des chémorecepteurs, ne sécrétant pas d'adrénaline, pourvus d'une riche innervation sensorielle, intervenant sur le contrôle respiratoire (et la tension vasculaire) quand se produisent des modifications physio-chimiques du plasma.

Nous verrons à propos de notre observation que, s'il est facile classiquement de bien mettre en opposition les tumeurs chromaffines et non chromaffines, des travaux récents basés sur des études en microscopie électronique

LES CHEMORECEPTOMES

TUMEURS DES PARAGANGLIONS

Les chémoreceptomes sont donc les tumeurs développées à partir des paraganglions non chromaffines. Ce rappel embryologique est nécessaire pour éclairer les localisations multiples des paraganglions, la distinction faite en deux groupes : les chromaffines et les non-chromaffines, leurs associations pathologiques, et pour permettre la distinction entre localisations ectopiques et métastases.

Les cellules paraganglionnaires dérivent de la crête neurale. De chaque côté de la gouttière neurale, à son bord externe, l'ectoderme s'épaissit par multiplication de ses cellules. Celles-ci migrent par groupe vers la gouttière et forment de part et d'autre de la gouttière, puis du tube neural, deux séries linéaires continues, symétriques par rapport à l'axe de l'embryon et s'étendant tout le long du tube neural. Ces cellules vont bientôt se grouper en masses discontinues : ce sont les crêtes neurales (le lopho-neuro-épithélium de MASSON).

Les crêtes neurales disparaissent rapidement parce que leurs constituants changent de forme, se différencient

1°) en éléments mésenchymateux (ectomésenchyme dont une partie donnera les méninges);

2°) en éléments nerveux :

- a) Neuroblastes bipolaires des ganglions rachidiens.
- b) Lemnoblastes qui fournissent les gaines des ganglions et des nerfs périphériques.
- c) Lignée sympathique comprenant :
 - le système sympathique neuro-végétatif extra axial.
 - les phéochromoblastes qui vont donner les paraganglions chromaffines et pour GIROUD, les paraganglions non chromaffines, puisque pour lui, ces derniers auraient une origine embryologique identique aux premiers, mais auraient perdu leurs propriétés adrénalinogènes donc chromaffines. Tandis que MASSON pensait qu'ils étaient peut-être d'origine vagale comme les paraganglions gastriques et épicaudiques de GOORMAGHTIGH, et que Dorothy RUSSEL les fait dériver du mésenchyme du troisième arc pharyngé.

Les autres vont donner naissance à des formations plus ou moins individualisées comme les métanéphroses et l'organe de Zuckerkandl (chromaffines) et aussi les ganglions jugulaires et carotidiens (non chromaffines) mais aussi à des petites masses invisibles macroscopiquement, assez mal connues et que l'on peut retrouver en divers points de l'organisme, soit par une étude minutieuse très poussée, soit surtout à l'occasion des tumeurs qui peuvent s'y développer.

Ces tumeurs sont donc, a priori, de deux types bien distinctes :

LOPHO-NEURO-EPITHELIUM

CRÊTE NEURALE

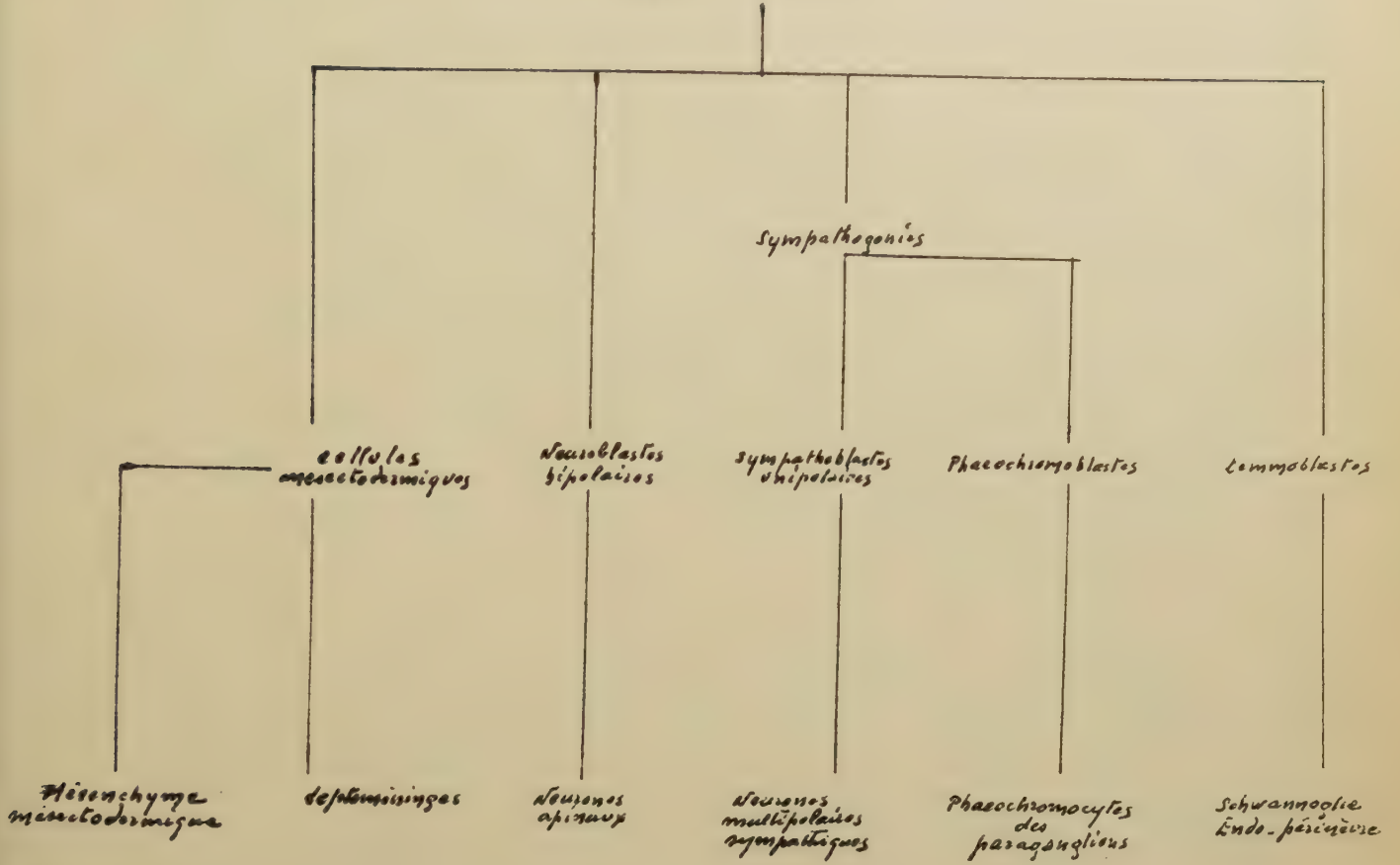


TABLEAU DES DERIVES DU LOPHO-NEURO-EPITHELIUM

(P. MASSON 1956)

A) LES TUMEURS CHROMAFFINES :

dont les localisations les plus fréquentes sont :

1) Le paraganglion surrénal, ou glande médullo-surrénale, qui à la naissance est peu développé et ne secréterait pas encore d'adrénaline.

2) Le paraganglion préaortique de Zuckerkindl considéré comme la source principale d'amines pressives chez le fœtus et le nouveau-né.

3) De multiples petites ébauches en rapport étroit avec l'axe vasculaire médian.

Ces tumeurs se traduisent cliniquement, le plus souvent, par une hypertension, soit permanente, soit paroxystique.

- L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur presque toujours bien limitée, le plus souvent sphérique, de taille modeste et très vascularisée.

- A la coupe, la structure endocrinienne est érudite, avec polymorphisme cellulaire, rares mitoses, le cytoplasme des cellules a un aspect poussiéreux lié à la présence de granulations et les colorations histochimiques opposent :

a) les cellules qui prennent une réaction phéochrome brun intense et comportent surtout de l'adrénaline. C'est la réaction chromaffine décrite par HENLE en 1867 et obtenue par une oxydation de l'adrénaline.

b) les cellules qui réagissent fortement à l'iodate de potassium et qui développent une fluorescence sous l'action du formol; ce sont les cellules noradrénaliniques.

c) les cellules intermédiaires très nombreuses.

B) LES TUMEURS NON CHROMAFFINES :

Les tumeurs développées à partir de ces organes effecteurs sont appelées, soit chemoréceptomes, soit chemodectomes.

Ce sont des tumeurs rares, dont les plus connues sont les néoformations du glomus carotidien (dont on dénombre environ 500 cas connus) et du glomus jugulaire.

Dans leurs localisations médiastinales, nous n'en avons retrouvé qu'une trentaine d'observations dont quatre seulement au niveau du coeur.

I - STRUCTURE GENERALE DES CHEMORECEPTOMES

La tumeur est composée d'amas cellulaires, groupés de façon monotone, en travées ou alvéoles, séparés par un stroma contenant de nombreux vaisseaux de taille variable.

Les cellules sont, en majorité, volumineuses, polygonales ou piriformes, avec un cytoplasme abondant et éosinophile, un noyau vésiculeux et pâle, avec de place en place, surtout à la périphérie mais parfois au centre, des éléments fusiformes ou ovoïdes, à cytoplasme finement granuleux.

La prolifération réalise, suivant les cas, des aspects différents, parmi lesquels on a distingué :

a) un type commun reproduisant l'image d'un chemorécepteur normal, avec toutefois, des irrégularités structurales et des noyaux plus volumineux.

b) un type adénomateux : où le stroma peu abondant sépare des travées de grandes cellules d'aspect endocrinofide.

c) un type angiomateux : où les cellules principales sont étalées dans un stroma riche en capillaires.

Mais il est exceptionnel que ces trois types ne soient pas associés au sein d'une même tumeur.

Ainsi la structure générale des phéochromocytomes et des chémoréceptomes est très proche l'une de l'autre, surtout par l'aspect endocrinofide de ces tumeurs, mais aussi par l'aspect des cellules.

Seule la présence de granulations chromaffines (réaction de Henlé) permettrait la différenciation.

II - PHYSIOLOGIE DES CHEMORECEPTOMES

C'est en 1920 que DE CASTRO fit l'hypothèse d'une double sensibilité du sinus carotidien :

- barosensibilité propre aux parois sinusales
- chimiosensibilité propre aux glomus.

La preuve expérimentale fut apportée en 1935 par RAUENBAUM; et DE CASTRO en conclut que les cellules glomiques possèdent deux pôles :

- un pôle sanguin au contact des capillaires sinusotels,
- un pôle nerveux en relation avec des fibres nerveuses centripètes.

Mais d'éventuelles fonctions endocrines du glomus ont été étudiées, du fait de l'aspect histologique plaidant en faveur d'une nature glandulaire endocrine.

Diverses fonctions lui ont été prêtées sans preuves formelles :

I) Un rôle dans les phénomènes de croissance : expérimentation de BETKE (1918) chez le chat, qui obtient des lésions de rachitisme.

II) Un rôle dans la glycorégulation : étudié par VASSALE (1911).

III) Une sécrétion interne : (action vasomotrice) études de CHRISTIE (1933) : les extraits glomiques de squales ont un double effet sur la tension artérielle :

- principe dépresseur,
- principe presseur.

un gramme de corpuscules carotidiens frais = trois milligrammes d'adrénaline.

avec l'extrait humain obtenu à partir d'une tumeur du corpuscule (à type d'hyperplasie) injecté en I.V. il obtient une chute transitoire de la tension artérielle :

- principe vaso dépresseur, différent de l'acétylcholine ou de l'histamine.

Enfin des interrelations avec certaines glandes endocrines ont été soulevées :

ROZA, CRUZ et COLBAZO (1934) admettent l'existence d'un réflexe carotido-parathyroïdien qui inhiberait normalement la sécrétion de parathormone.

De même l'ablation du glomus entraîne un hyperfonctionnement de la corticosurrenale.

On a encore trouvé une pigmentation chez certains malades porteurs d'une tumeur du glomus qui disparaissait après l'ablation de la tumeur.

De même la pigmentation chez certains addisonniens diminue après ablation de glomus normaux.

De tout cela il reste que les travaux de DE CASTRO, ceux de HEYMANS, puis de SCHMIDT et COLROE, ont permis de séparer les rôles respectifs :

- a) du sinus carotidien (sensible uniquement aux excitations mécaniques);
- b) et du glomus carotidien (sensible aux excitations chimiques), ce dernier sensible en particulier aux variations de Ph, de la saturation oxyhémoglobinée, du taux de CO₂, du sang circulant, joue un rôle majeur dans la régulation de la respiration.

Seules donc les fonctions du glomus carotidien ont été étudiées, mais du fait de la ressemblance morphologique, histologique, et de la même innervation, il est raisonnable d'étendre ces fonctions au glomus jugulaire, au paraganglion ciliaire, et aux groupements cellulaires diversément situés que nous allons voir maintenant comme faisant partie du système des endocrépineux.

III - SIEGE DES TUMEURS NON CHROMAFFINES

Ces tumeurs sont surtout fréquentes au niveau du corpscule carotidien et jugulaire, mais on peut les rencontrer en de multiples points de l'organisme.

- 1) Orbite : ganglion ciliaire.
- 2) Groupe de cellules dans la gaine du nerf vague cervical et du ganglion cervical inférieur (vagal body des auteurs anglosaxons).
- 3) Glomus jugulaire ou paraganlion tympanique (glande ou corpuscule tympanique) car situé dans l'os temporal.
- 4) Dans la gaine du nerf laryngé et du nerf récurant.
- 5) Corpuscule carotidien situé à la bifurcation de la carotide primitive.

- Le glomus jugulaire et le corpuscule carotidien ont la même innervation et vascularisation par le nerf glosso-pharyngien et l'artère pharyngienne ascendante par sa branche tympanique inférieure.

6) Groupe cellulaire accompagnant le muscle ptérygoïdien latéral (alveolar body des Anglo-Saxons).

7) Les corpuscules cardio-aortiques que l'on peut identifier dans quatre localisations :

- juste au contact du canal artériel, dans l'angle fait par ce vaisseau et la partie descendante de la crosse aortique;

- sur le bord droit de la face antérieure du tronc de l'artère pulmonaire, près de l'origine de la coronaire gauche;

- près de l'origine du tronc brachio-céphalique en général latérales par rapport à l'artère;

- sur la face antéro-latérale de la partie gauche de la crosse de l'aorte.

8) Enfin on a trouvé des cellules nerveuses réceptrices isolées ou en petit groupe dans la paroi de l'aorte.

- 9) Groupe de cellules dans le canal fémoral.
- 10) Et dans les régions rétro-péritonéales.
- 11) Voire même dans le poumon (HEPPLESTON A.G. et KORN D.).

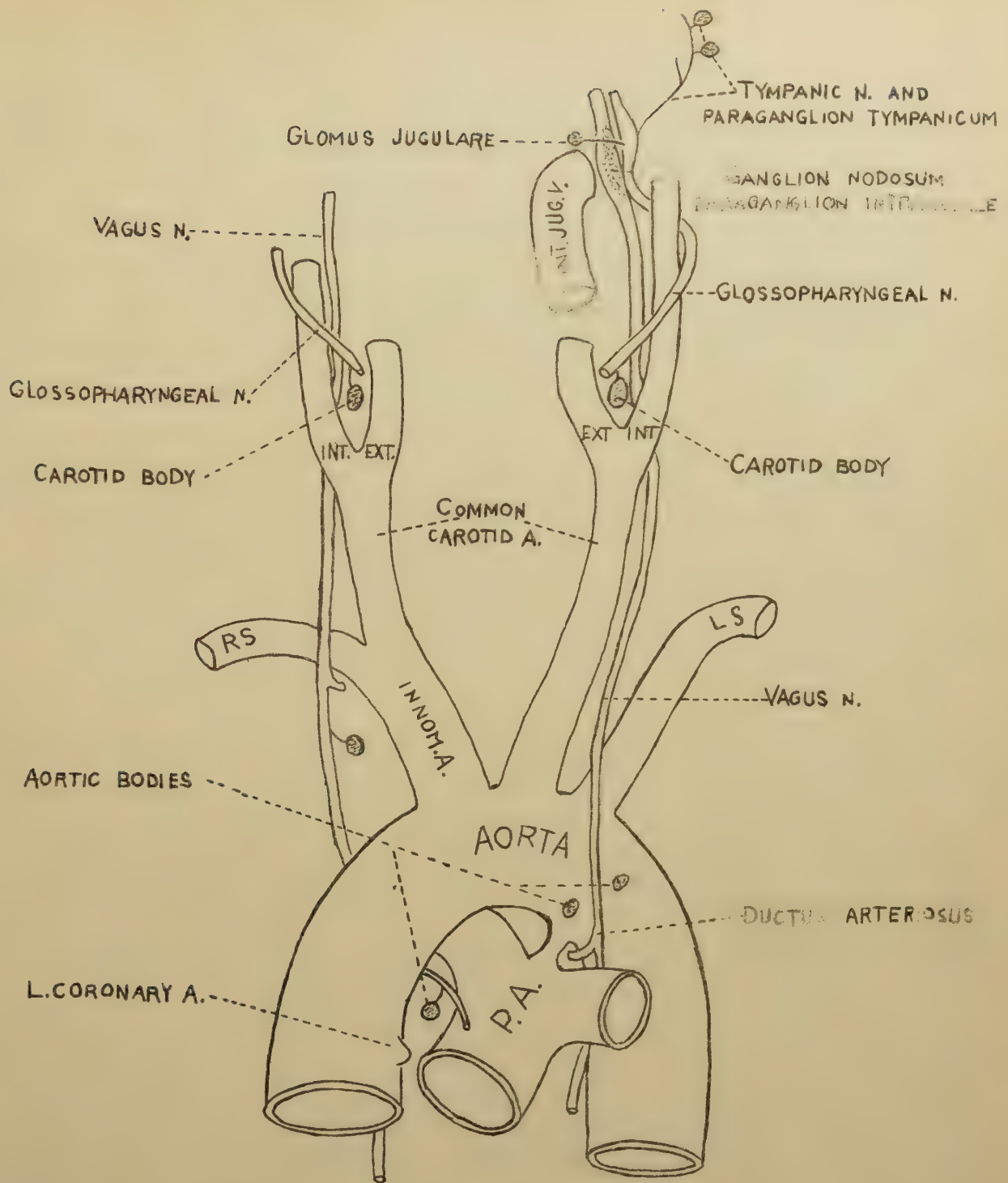
La plupart de ces localisations figurent sur le schéma ci-joint extrait de "Atlas united forces Army".

C'est dire que les tumeurs (ou chemoréceptomes) développées à partir de ces formations peuvent être ubiquitaires, ce qui pose parfois quelques problèmes quant à leur interprétation.

C'est ainsi qu'un cas de LATTER (réceptome jugulaire avec nodule de même type intra-hépatique) et l'observation de GOODOF et LISHER (réceptome carotidien et nodule pancréatique), sont signalés par GAFFNEY, non comme des tumeurs malignes avec métastases, mais comme des néoformations plurifocales.

Par ailleurs, les chemoréceptomes "atypiques" de la cuisse ou des régions rétropéritonéales sont classés par certains comme des tumeurs de toute autre nature, et en particulier comme des sarcomes alvéolaires (FABRE et coll.).

Il n'en reste pas moins qu'il est possible de rencontrer des observations caractéristiques de chemoréceptomes dans des régions où il n'y a pas de tissu chemorécepteur connu : (observation de DUNCAN Mac DONALD : angle costo-vertébral droit).



IV - ETUDE CLINIQUE

A côté de la forme la plus fréquente qui est la tumeur asymptomatique, découverte d'autopsie, les chemodectomes ont une symptomatologie uniquement mécanique tenant à leur volume et à leur situation, mais n'entraînant aucun trouble tensionnel.

C'est ainsi que les ophtalmologistes ont décrit les premiers chemodectomes de l'orbite : THACKER relate le cas d'une femme de 55 ans qui se plaignait d'un oeil gauche pulsatile et depuis deux ans d'une diplopie avec baisse de l'acuité visuelle; il existait de plus une exophtalmie gauche de 8 mm.

Les oto-rhino-laryngologistes ont décrit les 500 cas de chemodectomes carotidiens tumeur de l'adulte, se voyant surtout dans les 3ème et 4ème décennies de la vie, sans préilection pour un sexe, mais avec parfois une certaine incidence familiale (SPRONG et KIRBY rapportent 9 cas dans une fratrie de 11). Voir tableau ci-dessous. présenté par SMITHERS D.W. et GOWING N.F.

GLANDULOPATHIES AND CHEMOECTOMATA IN MAN

	body First Described by	Tumour First Reported by	Number of Tumours Reported in British and American papers
Carotic body	VON HALLER (1743)	? MORGAGNI (1761) MARCHAND (1891)	About 500
Jugular body	VALENTIN (1840)	ROSENWASSER (1945)	About 170
Aortic body	BUSACCHI (1913)	LATTES (1950) MONRO (1950)	28
Vagal body	WHITE (1932)	STOUT (1935)	About 15

Ces tumeurs sont parfois bilatérales, parfois aussi associées à des tumeurs d'organes similaires (glomus jugulaire, corpuscule cardio-aortique etc...).

Le fait le plus curieux est l'absence de toute modification de la tension artérielle, de tout trouble circulatoire.

Les symptômes le plus souvent signalés sont :

- la surdité unilatérale, d'évolution progressive,
- très rarement une sensation douloureuse,
- parfois un syndrome de Claude BERNARD-HORNER ou une paralysie d'une corde vocale.

A l'examen, on trouve, dans la région sous angulo-maxillaire, une masse ferme, arrondie (tumeur "pomme de terre") qui peut simuler une adénopathie (tuberculeuse ou métastatique), un kyste branchial etc...

Les caractères plus particulièrement évocateurs d'une tumeur du corpuscule carotidien étant :

- l'existence d'une mobilité latérale, s'opposant à la fixité verticale (complète ou presque);
- une tumeur ovoïde, siégeant exactement à la bifurcation de la carotide primitive;
- l'accroissement très lent, s'étalant sur plusieurs années, d'une masse relativement peu douloureuse;
- diminution de taille par compression de la carotide primitive;
- existence de battements transmis mais pas de pulsation;
- et parfois des signes d'hyperréflexivité sinusale comme dans l'observation de MERLE.

Le chirurgien découvre une masse plus ou moins volumineuse (pouvant atteindre 250 grammes), d'aspect compact, homogène, ferme, lobulé, d'une teinte blanc cru à la coupe, tumeur dont les rapports intimes avec la carotide, et dont le caractère hautement vasculaire, exige souvent le sacrifice soit de la carotide externe, soit de la carotide interne, soit du tronc commun. Ce qui explique le pourcentage élevé de la mortalité opératoire.

Le problème est le même pour les tumeurs du glomus jugulaire, qui bénignes par leur nature histologique, tirent leur gravité de la proximité des nerfs mixtes qu'elles peuvent envahir, et du voisinage des centres nerveux qu'elles peuvent comprimer. Ici la prédominance de l'atteinte chez la femme est notée.

et HANLOUX dans son article, souligne que l'apparition de la symptomatologie est liée dans un premier stade au point de départ du processus glomique et étudie les modalités de l'évolution clinique.

Schématiquement 3 cas peuvent se présenter :

1. Le point de départ se fait à partir du glomus jugulaire ou à partir des petites formations localisées le long du nerf de Jacobson. On aura une localisation intra-tympanique, avec bourdonnements à caractère de pulsations synchrones au pouls, unilatéraux et des vertiges. Parfois, la tumeur glomique s'exteriorise à travers le tympan, amenant des hémorragies très importantes.

2) L'envahissement au contraire se fait vers le trou déchiré postérieur, avec atteinte paralytique des nerfs crâniens.

3) Enfin, la tumeur peut envahir les parties molles, la région para-amygdalienne, le cavum, la région carotidienne, ce qui constitue une évolution ultime.

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La tumeur du corpuscule carotidien est la seule néoformation trouvée avec une certaine fréquence au niveau de la bifurcation de la carotide primitive, et en contact étroit avec l'adventice artérielle. Cette localisation est d'une grande importance quant au diagnostic, qui, histologiquement, ne se pose pas avec les affections qui auraient pu se discuter cliniquement : lymphome, adénolymphome, kyste branchial, neurofibrome, tumeur des glandes salivaires, seul parfois un hémangiome peut poser des problèmes.

Mais la découverte d'amas cellulaires, entourés de stroma fibro-vasculaire, permettra le diagnostic.

Pour le chemodectome jugulaire, un type dit anévrysmal peut poser un diagnostic difficile entre angiome, hémangiome, endothéliome, angiosarcome et anévrysme.

VI - LES CHEMODECTOMES MEDIASTINAUX

Quant à la localisation thoracique, elle est le plus souvent asymptomatique : sur les 27 chémodectomes médiastinaux relatés par REBOUD et coll., 13, sont en effet des découvertes d'examen radiographiques thoraciques systématiques, ou des découvertes d'autopsie. Pour les autres, atteignant un volume trop important, ils entraînent des signes de compression de la veine cave supérieure, de la dyspnée, des douleurs thoraciques, parfois de l'anorexie, de l'insomnie, des vomissements.

En effet les localisations sont les suivantes :

- Médiastin antérieur	20 cas
- Médiastin antéro-supérieur	4 cas
- Médiastin antéro-inférieur	2 cas
- Médiastin antérieur et moyen	6 cas
- Médiastin antérieur non précisé.....	1 cas
- Gouttière costo-vertébrale.....	4 cas
- Face antéro-latérale du poumon droit..	2 cas

Les âges extrêmes, 7 et 77 ans.

Le sexe : 12 ont trait à des hommes et
14 à des femmes.

Le traitement logique est l'ablation chirurgicale qui peut se heurter à des difficultés du fait de l'intimité des rapports de la tumeur et des gros vaisseaux, et la radiothérapie peut intervenir après exérèse partielle.

VII - LE PROBLEME DE LA MALIGNITE

Le degré de malignité pour la plupart des chémodectomes est incertain.

Vers les années 1940, les auteurs considéraient la moitié de leurs cas comme malins, mais cette estimation était basée sur des caractères microscopiques (la présence de mitoses, le polymorphisme cellulaire, et l'envahissement de la capsule) plus que sur l'évolution de la tumeur.

En 1951, SMETANA étudiant spécialement les tumeurs malignes des paraganglions non chromaffines, note cliniquement une tendance à la récurrence locale, les métastases à distance, principalement dans le poumon, l'évolution s'étalant sur plusieurs années.

Parmi ses néoplasmes, 8 étaient bien encapsulés, 3 seulement partiellement et 4 envahissaient les tissus avoisinants.

SMETANA retenait encore comme caractère, la taille d'environ 10 cm. de diamètre, avec à la section, une surface granulée, avec des plages hémorragiques et nécrotiques, friables, et la couleur grisâtre ou rose.

Histologiquement, il existait des cellules binucléées et parfois multinucléées (5 noyaux au moins, souvent). Par contre, les mitoses étaient très rares. Il existait indiscutablement un envahissement vasculaire : les veines contenaient des embols de cellules tumorales.

En général, la récurrence et les métastases dans les différents viscères, reproduisaient les structures de la tumeur primitive, et les réactions histochimiques étaient les mêmes, mais il n'y avait apparemment pas de réponse au traitement par irradiations.

En 1964, PRYSE, DAVIES et coll. concluaient qu'une distinction valable entre bénignité, extension locale et malignité ne pouvait raisonnablement être faite uniquement sur les critères histologiques.

On devrait pouvoir se baser alors sur l'existence de métastases, dont les localisations ont été répertoriées ainsi par SMETANA :

- poumon,
- cerveau,
- foie,
- coeur,
- ganglions lymphatiques,
- tissus sous-cutanés,
- glandes surrénales,
- pancréas.

Ces diverses localisations forment souvent des groupements lésionnels.

C'est ainsi que WHIMSTER en 1970 cite les associations suivantes pour des métastases des tumeurs du corpuscule carotidien :

- orbite, poumon, foie, squelette.
- thyroïde, reins, pancréas, coeur;
- poumons, coeur, squelette;
- thyroïde, trachée, foie.

Mais ces localisations multiples ne sont pas toutes, de façon évidente, des métastases.

L'atteinte plurifocale d'un même système n'est pas synonyme de malignité.

ZACKS relate l'observation d'un sujet décédé 5 ans après l'opération d'une tumeur du corpuscule carotidien, chez qui l'autopsie objective :

- une récurrence locale,
- une tumeur du glomus jugulaire,
- deux tumeurs rétropéritonéales, l'une petite, l'autre volumineuse, situées au contact l'une de l'autre, adhérentes à la veine cave inférieure, au niveau de l'abouchement des veines rénales.

D'un autre côté, la possibilité de chémodectomes plurifocaux est bien connue : MAIER, KIPKIE (1947) cités par SMITHERS, LATTES. Les localisations orbitaires, rétropéritonéales entre autres, peuvent donc être prises comme des localisations ectopiques ou des métastases.

O B S E R V A T I O N

Mme VA... Emilie, 57 ans est hospitalisée en Octobre 1969, dans le Service du Professeur LAMOTTE.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

- Malade sans antécédents particuliers, qui en 1966, est opérée d'un adénome chromophobe de l'hypophyse.

- En 1967, une récurrence locale oblige à réintervenir. Mais l'extirpation, en totalité, de la tumeur, est impossible du fait de l'adhérence de la capsule aux structures voisines. Une électrocoagulation est pratiquée, suivie d'une radiothérapie.

D'après le prélèvement tumoral, l'histologiste répond : plages de cellules chromophobes sans anomalies nucléaires.

- Août 1968 : apparition d'une hémiparésie droite, avec paralysie faciale droite.

- Décembre 1968 : un bilan endocrinien est pratiqué, qui montre :

- un diabète qui sera équilibré par la suite avec 2 comprimés par jour de glucidorol,

- F.S.H. / 3 U souris,

- fixation de l'iode 131 à la limite inférieure de la normale,

- gammagraphie thyroïdienne normale,

- surrénales : 17 ceto faible

17 O H normal.

O B S E R V A T I O N

Mme VA... Emilie, 57 ans est hospitalisée en Octobre 1969, dans le Service du Professeur LAMOTTE.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

- Malade sans antécédents particuliers, qui en 1966, est opérée d'un adénome chromophile de l'hypophyse.

- En 1967, une récurrence locale oblige à réintervenir. Mais l'extirpation, en totalité, de la tumeur, est impossible du fait de l'adhérence de la capsule aux structures voisines. Une électrocoagulation est pratiquée, suivie d'une radiothérapie.

D'après le prélèvement tumoral, l'histologiste répond : plages de cellules chromophobes sans anomalies nucléaires.

- Août 1968 : apparition d'une hémiparésie droite, avec paralysie faciale droite.

- Décembre 1968 : un bilan endocrinien est pratiqué, qui montre :

- un diabète qui sera équilibré par la suite avec 2 comprimés par jour de glucidoral,

- F.S.H. / 3 U souris,

- fixation de l'iode 131 à la limite inférieure de la normale,

- gammagraphie thyroïdienne normale,

- surrénales : 17 ceto faible

17 O H normal.

- Octobre 1969 : la malade est hospitalisée pour un état comateux, ayant débuté par l'apparition de vomissements, suivie d'une perte progressive de la conscience.

EXAMEN.

T.A. 19-10, mais on avait la notion d'épisodes d'hypertension à 24-14.

Il existe une hémiplégie fruste, avec hyper-tonie, phénomène de la roie dentée et myoclonies bilatérales.

Une artériographie carotidienne bilatérale reste négative.

La malade décède le 10 Novembre 1969.

AUTOPSIE. (faite dans le service du Professeur ROUJEAU).

A - CONSTATATIONS MACROSCOPIQUES.

1) Aspect extérieur :

- malade obèse,
- ni dépilation, ni dépigmentation.

2) Abdomen :

- grêle, côlon : R.A.S.
- estomac : hypertrophie des plis muqueux
- duodénum, pancréas : R.A.S.
- rate (85gr.), tronc porte : R.A.S.
- foie : 1.550 gr. : petites zones pâles ou noirâtres, + un nodule qui ressemble à une métastase.

3) Reins, petit bassin : R.A.S.

4) Thorax :

- plèvre libre. Arbre T.B. mucopus : cause immédiate de la mort.

- poumons : atélectasie du L.I.D.;
reste du parenchyme : R.A.S.

- coeur : tumeur mucoïde, grosse comme un abricot, implantée au-dessus du V.G., sur la face gauche.

- reste du médiastin : R.A.S.

5) Cerveau : grand ramollissement frontal gauche, ancien et un ramollissement sylvien superficiel gauche, qui semble plus récent.

6) La loge hypophysaire est remplie par une tumeur, totalement hémorragique, qui s'étend en avant vers les fosses nasales, par l'orifice d'hypophysectomie trans-splénoïdale et vers l'orbite. Elle s'étend en haut vers l'hypothalamus qu'elle envahit, le chiasma n'est pas reconnaissable.

7) Les glandes surrénales, les ovaires, la thyroïde, sont de taille, de volume et de forme normaux. La thyroïde est un peu hypertrophiée. Ceci semble paradoxal, étant donné l'importance de la destruction hypophysaire. On peut donc penser que celle-ci est récente.

B - CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES :

1) Poumons : Sur les fragments communiqués, il existe une congestion.

2) Foie : Les espaces portes sont le siège d'une sclérose inflammatoire. Il existe dans le reste du parenchyme une stéatose importante, diffuse, à moyennes vésicules.

3) Reins : normaux en dehors d'une endartérite.

4) Coeur : dans le myocarde, il existe des zones de sclérose ancienne, et un athérome coronarien d'une part, il existe d'autre part une formation tumorale très particulière. Il s'agit d'une tumeur assez bien limitée, détruisant la graisse sous-épicaudique, refoulant le myocarde, faite de travées épithéliales, centrées par des capillaires. Cette tumeur endocrinoïde est faite de cellules cylindriques, comportant quelques monstruosités nucléaires, sans image de sécrétion, sans granulation cytoplasmique décelable.

5) Tumeur hypophysaire : Il ne persiste, au milieu d'amas nécrotiques et hémorragiques, que quelques travées épithéliales, faites de cellules cylindriques, relativement régulières, que seule l'intensité de la nécrose oblige à considérer comme les éléments d'un épithélioma hypophysaire.

En résumé : A l'autopsie d'une malade de 57 ans, décédée à l'occasion d'une reprise évolutive d'un adénome hypophysaire, opéré en 1966, nous avons eu la surprise de découvrir, implantée sur la face gauche du ventricule gauche, à sa partie supérieure, une volumineuse masse tumorale.

Nous avons repris plus en détail l'étude anatomique de cette tumeur.

C - ETUDE ANATOMIQUE DE LA TUMEUR CARDIAQUE :

1) Macroscopie :

Il s'agit d'une masse ovoïde, mesurant 5 cm dans son plus grand diamètre, de consistance molle,

mais non diffluyente, blanc grisâtre et translucide à la coupe.

Elle est entourée, à sa partie supérieure et externe, par une coque épaisse et blanchâtre, tandis qu'au contact du myocarde, dont elle se distingue parfaitement en raison de sa consistance et de sa coloration, il n'existe pas de limite bien identifiée.

2) Microscopie :

La tumeur comporte deux constituants majeurs : vasculaire et épithélial, tantôt intimement mêlés, tantôt au contraire séparés.

Dans la zone la plus éloignée du myocarde, sous un péricarde, dont le revêtement mésothélial, est hyperplasique, il s'agit presque uniquement d'une prolifération vasculaire, au sein d'un tissu adipeux, contenant de nombreux filets nerveux, et surtout de volumineux faisceaux musculaires lisses. Les vaisseaux de taille très variable, sont représentés, soit par des capillaires à paroi très mince, et à lumière dilatée, soit par des artères à paroi musculaire d'épaisseur très variable. Certains de ces vaisseaux ont une lumière virtuelle, bordée par deux couches musculaires bien distinctes, d'autres ont une lumière large et une paroi qui n'est musculaire que sur une partie de sa circonférence. Les cellules musculaires, ont le plus souvent un aspect banal, mais elles sont parfois globuleuses, à cytoplasme clair. Cette structure, associée à la présence de nombreux filets nerveux normaux ou dystrophiques, permet d'identifier une tumeur de type glomique (dans le sens glomangiome de MASSON).

Dans la partie profonde, au contact du myocarde, l'aspect paraît très différent, en raison d'une participation épithéliale, bien que le "stroma" apparaisse toujours très vasculaire, comportant des vaisseaux à paroi musculaire plus ou moins épaisse.

Mais ces vaisseaux servent ici de support à une prolifération épithéliale parfois très dense, ailleurs dissociée par une imbibition oedémateuse du stroma. Elle est faite de travées épaisses ou grêles, anastomosées entre elles, centrées par des capillaires dilatés ou au contraire à peine visibles, et constituées par la juxtaposition de cellules polyédriques ou cylindriques. Aux colorations usuelles, ces éléments possèdent un cytoplasme relativement abondant, éosinophile, un noyau assez clair, nucléolé. Il est à noter qu'il existe quelques noyaux très irréguliers, volumineux, voire monstrueux, répartis sur l'ensemble de la préparation. Enfin, bien qu'il soit possible de rencontrer des cellules plus allongées, à noyau plus dense et homogène, nous n'avons pas pu pouvoir identifier de façon certaine les deux types cellulaires correspondant aux cellules principales et aux cellules sustentaculaires des auteurs modernes.

Par contre, nous avons pu mettre en évidence des granulations intra-cytoplasmiques.

La coloration de Schnorr objective, dans le cytoplasme du plus grand nombre des cellules claires, de nombreuses granulations de teinte bleu vif, et de taille variable. Ces granulations sont également très bien colorées par l'argent, suivant la technique de FONTANA. Toutes les cellules ne sont pas également

riches en granulations, mais il ne semble pas exister une répartition particulière. On peut simplement noter que les éléments agranulaires ont un cytoplasme plus clair et vacuolaire, ce qui peut les faire classer comme des cellules sénescents ou altérées.

D I S C U S S I O N

A - ASPECT HISTOLOGIQUE.

L'aspect histologique de cette formation est indiscutablement celui d'un chemoréceptome, mais également d'une tumeur glomique - au sens de MASSON - c'est à dire d'une formation développée à partir (ou possédant les caractères généraux) des glomus neuro-vasculaires.

Les tumeurs glomiques sont avant tout caractérisées par des arborescences artérielles, se terminant directement dans des lumières veineuses et dont la paroi est particulièrement riche en cellules musculaires lisses, tantôt de type banal, tantôt de type épithélioïde, qui peuvent former d'épais manchons périvasculaires, alors que le stroma, oedémateux et hyalin, contient de nombreux filets nerveux.

Or, il est important de rappeler que les formations physiologiques qui peuvent donner naissance aux chémoreceptomes ont été considérées d'abord comme glomiques (d'où leur nom de glomus carotidien, glomus jugulaire), et ce n'est que secondairement lorsque on a pu faire la démonstration de l'origine neurale de l'élément épithélial, que les tumeurs sont devenues des paragangliomes.

Dans le travail très minutieux de GOORMAGHTIGH sur les paraganglions du coeur, on trouve d'ailleurs des précisions fort intéressantes. C'est ainsi que le ganglion de PENITSCHKA (supra-cardiaque, situé sous la crosse de l'aorte, entre l'aorte et l'artère pulmonaire), très richement vascularisé par une artère naissant de la coronaire gauche, possède une structure très "glomique". A l'opposé, les ganglions épicaudiques, bien que richement vascularisés, ont une structure différente, les artérioles donnant naissance à des capillaires.

Les éléments "épithéliaux" qui constituent l'autre versant de ces ganglions, comme de leurs tumeurs, dérivent de la crête neurale, au même titre que les mélanoblastes et les cellules ganglionnaires. Les cellules paraganglionnaires se singularisent par leur tendance à prendre une forme épithéliale, par leur affinité pour la paroi vasculaire, et par leur pouvoir d'élaborer des substances à action pharmaco-dynamique. Elles conservent de leur origine quelques aspects morphologiques. C'est ainsi qu'elles possèdent un prolongement protoplasmique, comparable à celui qui marque l'origine du cylindraxe de la cellule ganglionnaire, et qu'en culture de tissus (COSTERO et CHEVEZ) elles peuvent présenter des prolongements, uni ou bipolaires, parfois ramifiés.

D'après sa structure, notre tumeur dans laquelle se juxtaposent les aspects glomiques et paraganglionnaires, semblerait s'être développée à partir du ganglion de PENITSCHKA, mais son siège est plus en faveur d'une origine plus bas située (ganglion épicaudique). Mais on sait que pour certains auteurs, de grandes variations peuvent se voir dans la localisation des éléments chémorécepteurs.

B - SIEGE.

Les chémoréceptomes de la base du coeur, bien que se développant à partir d'un système cardio-aortique parfaitement identifié, sont cependant des faits exceptionnels.

Ils ont été rapportés tout d'abord chez le chien, d'abord par BLOOM en 1943, à propos de deux observations, puis par MULLIGAN en 1950 (5 cas).

Chez l'homme, nous n'avons retrouvé que 3 cas publiés, dont 2 ont été rapportés dans l'étude de REBOUL et coll. sur les chémoréceptomes médiastinaux, à propos de 26 observations de la littérature. Il s'agissait dans les 2 cas, (DAVIES et RANDALL, BARRIE) de tumeurs recouvrant l'auricule droit et fixées au péricarde. Le troisième correspond en fait au premier cas décrit dans cette localisation, par LATTES en 1950; et concernait un malade porteur de trois tumeurs identiques (une dans la bifurcation de la carotide primitive, une dans le tronc du X à sa sortie du crâne, la troisième au contact de l'origine du canal artériel dans l'adventice de l'aorte). Voir Tableau p. extrait de REBOUL et coll.

Il faut cependant signaler que nous n'avons pu nous procurer la localisation exacte des 3 chémoréceptomes médiastinaux publiés dans la littérature polonaise (DREVS, GORAL, ZIELINSKA).

CHEMODECTOMES - MEDIASTINAUX d'après REBOUL et coll.

N°	Auteur	Age	Sexe	siège - volume	sièges	Traitement	Revue
1	Lattes	59	H	Mediastin antérieur	Masses cervico-mediastinales	Exercice partiel cervical 80g	Vivant 6 ans plus tard
2	Lattes	35	H	Près du ligament arteriel 1,5 cm	Decouverte d'autopsie		
3	Monroe	42	H	Mediastin antérieur glomus aort. pulmo.	Masses cervico-mediastinales	Emastopale radioth. 4000 r.	Decede d'un pt Tard; metastases
4	Jean Mac Donald	33	F	Poutière costo-vertebrale D. 7 ^e côte	Examen systématique	Exercice	Metastases vertebrales paraplegie 14 ans plus tard
5	Jean Mac Donald	18	H	Poutière costo-vertebrale D. 9 ^e à 11 ^e côte 7/5/5 cm 50g.	Examen systématique	Exercice	Vivant 6 ans plus tard
6	Drows Gronowky	50	F	Mediastin antérieur et sup. au niveau 2 ^e côte gauche	Tumeurs thoraciques geo- chromatiles	Exercice partiel	Decede d'un inconnu 3 ans plus tard
7	Mac Donald	38	F	Mediastin ant. et sup. 7/3/3,5 cm 70g.	Masses cervico-mediastinales droite		perdue de vue
8	Jarvis Randall	67	F	Tumeur recourant arrière droit pincé au péricarde	Decouverte d'autopsie (decede bronchite suppur. 6/4/3 cm)		
9	Mac Donald	79	H	Artere sous-clav. 5 5 cm encrochant artere	Decouverte d'autopsie (decede d'hémochromatose)		
10	Mendelow Slobodkin	31	F	Mediastin antérieur et supérieur 12/5/5 cm	Examen systématique	Exercice partiel radioth. 2.400 r	Vivant 3 ans plus tard
11	Taylor - Evans	13	H	Poutière costo-vertebr. D. (6 ^e et 7 ^e) 7/5 cm 60g	Examen systématique		Decede à l'indolence anesthésique
12	Hadden	28	F	Mediastin antérieur 7/4, 5/4 cm 60g.	Examen systématique	Exercice	Vivant 18 mois plus tard
13	Tama	66	H	Mediastin antérieur	syndrome de compres- sion VCS	Par d'insuffi- sance par poi Teflex	Decede au 6 semaines
14	Pachter	22	F	Mediastin ant. et sup. 7/4, 5/4 cm	Examen systématique	Exercice	Vivante 6 ans plus tard
15	Pachter	61	F	Mediastin ant. et sup. 10/8 cm	Examen systématique	Exercice	Vivante 4 ans plus tard
16	Pachter	63	F	Mediastin ant et sup. 12/10/10 cm	Dyspnée	Exercice	Vivante 5 ans plus tard
17	Pachter	30	F	Mediastin antérieur et supérieur	Examen systématique	Exercice	Vivante 6 ans plus tard

CHEMODECTOMES. MEDIASTINAUX (suite)

N°	Auteurs	Age	Sexe	Siège et volume	Signes	Traitement	Résultat
18	Pachter	68	F.	Mediastin. ant. et inférieur	Examen systématique	Exérèse	- Vivante 7 ans plus tard
19	Pachter	39	F.	Mediastin. ant. et inf. 8 1/2 cm	Examen systématique	Exérèse partielle	Vivante 9 ans plus tard
20	Zielinska Bragostow	34	H.	Para sternale D au niveau 2, 3, 4 EIC	Decouverte d'autopsie	Decede de paraplegie (metastas. rachidiennes.)	
21	Gillis	7	H.	Tumeur ant lat du lobe inf. pulmonar 4 cm de diamètre	Baignet générale pigne	Exérèse puis résèque radicalement	Decede résèque 2 ans plus tard
22	Shaw Kennedy	30	H.	Coucheuse paravertébrale C. 9 EIC 10,5 cm	Examen systématique	Exérèse	Vivante 10 mois plus tard
23	Hoppleston	53	H.	Périphérie pulmonar 4 1/3 cm	Examen systématique	Exérèse 6 ans après la découverte	Vivante 3 ans plus tard
24	Barrie	63	H.	Tumeur fixée au péricarde au dessus auriculaire D	Decouverte d'autopsie	3.5, 2.5/1.5 Decede de pneumonie	
25	Barrie	51	F.	Corpuscule aortique 7/8/5.5 cm	Examen systématique	Exérèse	Vivante 12 mois plus tard
26	Specter	67	F.	Face inf. de la crosse aortique 9/7 cm	Tumeurs	Exérèse	Vivante 4 mois plus tard

C - SECRETION.

Reste le problème de l'éventuelle sécrétion et de la nature des granulations que nous avons identifiées dans le cytoplasme des cellules épithéliales.

Il est classique, rappelons-le, de considérer les cellules des paraganglions comme non chromaffines, donc comme non secrétantes. Si le caractère non chromaffine est actuellement bien confirmé (la vague teinte jaunâtre que peut parfois donner la chromisation étant considérée comme sans valeur), l'absence de sécrétion est très discutée.

a) Il faut tout d'abord admettre qu'il n'existe aucun rapport direct entre chromaffinité et sécrétion (même de catécholamine).

En 1964, PRYSE, DAVIES et coll. n'ont pas identifié de cellules argentaaffines ou chromaffines dans un corpuscule prélevé frais, bien qu'une quantité significative de catécholamine en ait été extraite.

Ces mêmes auteurs étudiant 4 tumeurs du corpuscule carotidien, une du glomus jugulaire et 52 corpuscules carotidiens non tumoraux prélevés à l'autopsie, trouvent des cellules chromaffines, et signalent que la réaction chromaffine est souvent capricieuse.

En 1967, GRIMLEY et GLENNEN, à la suite d'une étude au microscope électronique de 3 paragangliomes et de plusieurs corpuscules carotidiens, insistent sur la richesse en granules denses de type catécholamine des cellules principales (qu'elles soient normales ou tumorales) et concluent que le caractère évident de

la neuro-sécrétion dans les paragangliomes, malgré l'absence de chromaffinité, traduit l'insuffisance de la réaction au bichromate. Pour ces auteurs, la signification fonctionnelle des granules des cellules principales normales reste à élucider.

En 1962, GLENNER a rapporté l'observation d'un sujet porteur d'une tumeur du cou dont le massage provoquait une hypertension paroxystique avec crises de sueurs, pâleur et anxiété. Dans les urines, on trouvait de la noradrénaline et ses métabolites dont la quantité augmentait lors du massage de la tumeur. Ce sujet est décédé d'un collapsus post-opératoire. L'histologie de la tumeur était celle, non pas d'un phéochromocytome mais d'un chémodectome avec des cellules périphériques argentaffines. Dans cet article, GLENNER estime que la réaction chromaffine n'est positive que pour de fortes concentrations d'adrénaline ou de noradrénaline.

La réaction de HENLE d'ailleurs n'est pas spécifique des catécholamines, puisqu'elle est aussi positive dans les tissus contenant de la sérotonine et certains lipochromes. L'argento-réduction (FONTANA) est également positive pour les catécholamines, sérotonine, lipochromes et mélanines, et dans tous les cas, il est difficile de préciser la nature exacte de ce pigment.

GLENNER dit encore que certaines cellules des chémorécepteurs humains pourraient contenir in vivo de la noradrénaline, mais qu'à la mort, cette substance disparaîtrait par décharge d'origine anoxique. Il trouve significatif que l'anoxie ait pour effet :

- 1) de faire disparaître les grains des cellules argentaïnes des chémorécepteurs;
- 2) de produire une vasopression.

b) Sur un autre plan, rappelons que dans la littérature sont signalés des cas de chémoréceptomes, contenant des cellules chromaffines et / ou riches en catécholamines, et / ou s'accompagnant d'une hypertension paroxystique.

REBOUL et coll. rapportent le cas d'un chémodectome médiastinal opéré, suivi le lendemain de l'intervention d'un collapsus réduit par cortisone et néosynéphrine.

VERHAEGUE rapporte une hypertension paroxystique provoquée par un paraganglion non chromaffine de la région cervicale.

BUTLER et ARNEAUD en 1968, rapportent un chémodectome aortique, responsable d'une symptomatologie évoquant un phéochromocytome.

c) Mais l'une des observations les plus intéressantes est celle de MAIER : chez un enfant de 8 ans, on voit apparaître des troubles de la vision, alors que l'examen ophtalmologique est normal. Puis à l'âge de 11 ans, cet enfant présente une tension artérielle à 26- 19, un oedème de la papille au fond d'oeil, et à l'O.I.V. un petit rein droit hypoplasique.

Une première intervention est alors pratiquée, et découvre une tumeur attachée au paquet vasculaire du rein droit. A la suite de l'opération, la tension artérielle revient à 12 - 8 et l'histologiste répond : "phéochromocytome".

Deux ans plus tard, lors d'un examen radiographique de routine chez ce même enfant, on constate une tumeur médiastinale, asymptomatique, située entre la 5ème et la 6ème côte, contre la veine azygos qui, opérée, se révèle être un phéochromocytome sans invasion des vertèbres.

Puis, alors que ce jeune homme atteint l'âge de 19 ans, il doit subir une 3ème intervention, pour une tumeur latérale droite du cou. Il s'agit d'un paraganglion non chromaffine du glomus carotidien.

Trois ans plus tard enfin, le sujet présente des troubles neurologiques de la marche. Une radiographie de la colonne montre une lésion destructrice de D 3 avec compression médullaire. Une 4ème intervention extirpe alors un paraganglion de l'espace extra-dural. Une irradiation thérapeutique est pratiquée avec un succès total.

On peut donc envisager ici une maladie du système paraganglionnaire.

TOKER, dans son étude sur l'ultra-structure des chémodectomes, dit que les granules ressemblent à ceux des cellules dont la fonction endocrine est bien connue (cellules de la médullo-surrénale, cellules argentaffines de l'estomac, cellules alpha du pancréas). Donc la présence de ces granules suggère absolument une

Il dit aussi que l'existence des cellules à axones, observées dans la tumeur, même en faible pourcentage, amène à penser qu'il est possible que la sécrétion humorale soit supplantée chez l'homme par le mécanisme neuronal. Il pense comme ROSS que la disproportion entre la taille et la quantité des granules de la médullo-surrénale et la taille et la pauvreté de ceux du chémodectome, explique la faiblesse de la réaction chromaffine de ce dernier.

Donc le système paraganglionnaire peut être considéré comme un système endocrinien, et ce fait souligne l'intérêt de l'association rencontrée dans notre observation, entre une tumeur d'une glande endocrine : un adénome chromophile de l'hypophyse et ce chémodectome.

LE PROBLEME DE LA PLURIADENOMATOSE DE LLOYD

A - LE SYNDROME DE LLOYD.

C'est en 1929 que LLOYD rapporta l'observation d'une tumeur hypophysaire associée à une tumeur des parathyroïdes, une tumeur langerhansienne et des petites tumeurs des médullo-surrénales et des ovaires.

Il s'agissait dans toutes ces localisations d'adénomes. LLOYD émettait alors l'hypothèse suivante : "Il est possible que la tumeur hypophysaire, par action antagoniste, produise une excitation pour compenser l'hyperplasie des parathyroïdes et des îlots de Langerhans, avec comme résultat la formation de nodules adénomateux dans les autres glandes. Il semble plus que probable qu'il y a une relation, mais l'évidence est insuffisante pour tirer une conclusion définitive."

B - L'EXTENSION DE CE SYNDROME : TOUT PARTICULIEREMENT LES PHEOCHROMOCYTOMES.

1) Phéochromocytomes associés à d'autres tumeurs endocriniennes :

a) Phéochromocytome + adénome hypophysaire (M. KAHN, 1964).

b) Phéochromocytome + tumeur langerhansienne (BOCCON-GIBOD, obs. 1, KLINE 1961).

c) Phéochromocytome + adénome parathyroïdien (4 observations).

d) Phéochromocytome + adénome parathyroïdien + cancer de la thyroïde.

e) Phéochromocytome + cancer de la thyroïde.

La fréquence des cancers de la thyroïde est 14 fois supérieure en présence du phéochromocytome à ce qu'elle est en moyenne : 27 observations au total.

Le cancer de la thyroïde est de type médullaire avec un stroma amyloïde et il apparaît souvent plusieurs années avant le phéochromocytome.

2) Les phéochromocytomes associés à une phacomatose :

En effet, l'hypothèse de LLOYD ne fut pas la seule : SCHIMKE et HARTMANN, en 1965, pensent que l'association phéochromocytome - cancer de la thyroïde, est le fait d'une altération génétique à double tropisme, du fait de la haute fréquence familiale de cette association et de la possibilité d'une triple association avec une phacomatose dont on sait qu'il s'agit essentiellement d'une maladie familiale.

Seules deux des principales maladies, groupées sous le nom de phacomatoses : la neurofibromatose de Recklinghausen et la maladie de Von Hippel Lindau ont été retrouvées en association à un phéochromocytome :

a) La maladie de RECKLINGHAUSEN :

4,6 % des phéochromocytomes y sont associés : il faut citer tout particulièrement deux observations, l'une de TAMURA et LAURENCE qui concerne un schwannome médiastinal malin avec métastases, associé à un phéochromocytome également malin, l'autre de GREENHOUSE qui publie la première observation de méningiome (occipital) associé à un phéochromocytome.

b) La maladie de Von HIPPEL LINDAU :

On retrouve a ce jour 9 observations de phéochromocytomes associés chez le même malade à une maladie de Von HIPPEL LINDAU ou à un angioréticulome isolé.

3) Les phéochromocytomes associés à des tumeurs nerveuses sympathiques : tumeurs plus ou moins apparentées aux phéochromocytomes.

Parmi les cellules considérées jusqu'alors comme non sécrétantes, les cellules des chémorécepteurs ne sont pas les seules à sécréter des catécholamines : en 1960, GREENBERG relate le cas d'une jeune fille de 25 ans qui présentait une diarrhée chronique en rapport avec un ganglioneurome du médiastin postérieur. Il existait chez ce sujet une excrétion urinaire de noradrénaline, d'acide hydroxynandélique, homovanilique et de dopamine. La symptomatologie et l'excrétion urinaire disparurent après l'ablation de la tumeur qui contenait de la noradrénaline et de la dopamine et il fut prouvé que la tumeur était incapable de produire les dérivés méthylés des catécholamines.

Le même MASSON en 1957, présentait un neuroblastome sécrétant de l'adrénaline.

Les formes histologiquement mixtes sont connues, associant dans la même tumeur des phéochromocytes, des phéochromoblastes et des sympathoblastes. Il existe bien sûr des liens entre phéochromocytomes, neuroblastomes, et ganglioneuromes.

C - LES ASSOCIATIONS COMPLEXES.

Parmi ces associations complexes, nous avons trouvé les faits suivants :

1) Le syndrome neurofibromatose-carcinome médullaire thyroïdien-phéochromocytome.

Un cas décrit par PAGES en 1970 ("Le syndrome neurofibromatose - carcinome médullaire thyroïdien - phéochromocytome ", article concernant un cas de carcinome médullaire avec phéochromocytome apparus chez une malade porteuse d'une neurofibromatose, et dont le père, la soeur et deux neveux avaient une maladie de Recklinghausen).

Dans cette observation, PAGES dit que les atteintes de la maladie de Recklinghausen portent sur les éléments mélaniques et schwanniens, dérivés de la crête neurale, que les cellules médullo-surrénales ont la même origine. Il admet, comme WILLIAMS cité par lui, que les cellules parafolliculaires de BABER NONEDEZ, dérivant de l'ectomésenchyme, sont le point de départ du cancer médullaire de la thyroïde.

Le cancer médullaire renfermant des granulations chromaffines et argentaaffines, contenant de la 5-hydroxytryptamine, comme le démontre l'analyse spectrophotométrique; il y a tout lieu de voir dans l'association de ces tumeurs à des phéochromocytomes et à des manifestations neurocutanées de type Recklinghausen, l'expression d'un trouble systématique affectant les cellules chromaffines = chromaffinomatose familiale.

2) Une observation de BOUDIN (1970) comportant :

- un neurinome thoracique,
- un cavernome hépatique,
- un astrocytome du cervelet,
- un adénome chromophile hypophysaire,
- une petite tumeur cutanée.

3) les mégacôlons avec hyperplasie des plexus myentériques (NEZELOF, 1970) :

Dans cet article, où il dit que la ganglioneuromatose intestinale est à rapprocher de la neurofibromatose de Recklinghausen, NEZELOF rapporte le cas d'un enfant de 14 ans, qui développa après l'opération pour ganglioneuromatose intestinale, un épithélioma thyroïdien médullaire à stroma amyloïde.

Il conclut que cette lésion est rarement isolée : ganglioneuromatose intestinale + névrome muqueux + phéochromocytome + carcinome médullaire de la thyroïde est une association relativement fréquente.

D - NOTRE OBSERVATION.

Jusqu'à maintenant, il n'avait pas été décrit d'association de chémodectome à des tumeurs endocrines, nous versons donc au dossier la première association d'un chémodectome et d'un adénome chromophile de l'hypophyse.

E - AU TOTAL.

Ceci nous amène à envisager l'origine commune de ces différentes formations : la crête neurale.

Reprenons le tableau de l'origine embryologique, et essayons de juxtaposer les associations étonnantes que l'on observe maintenant.

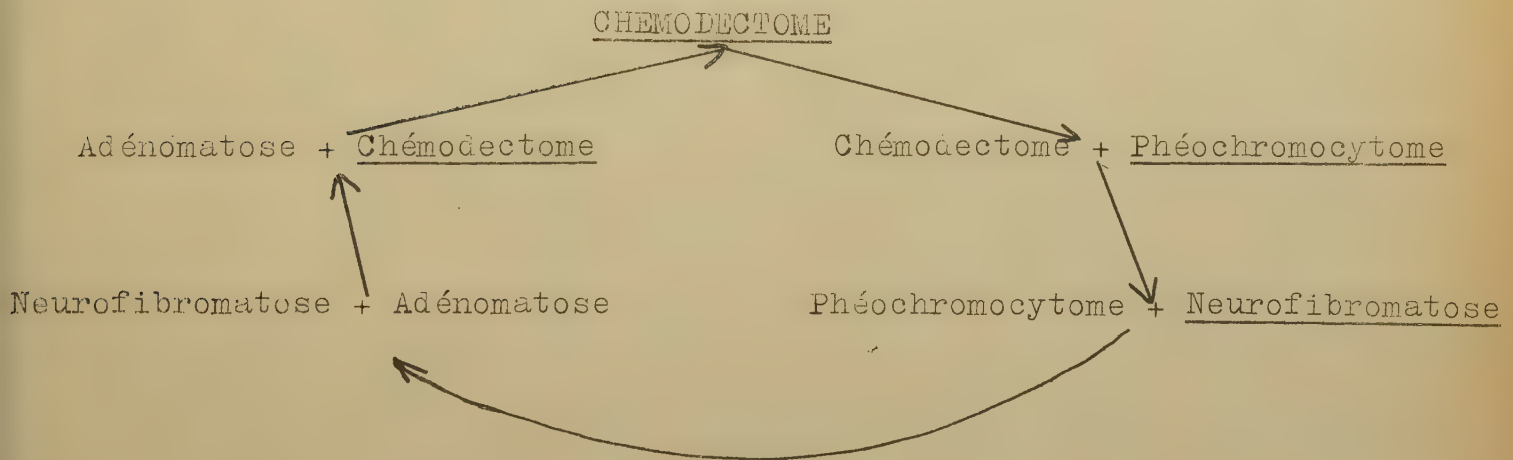
(Voir Tableau P. 46).

L'hypothèse peut alors être formulée.

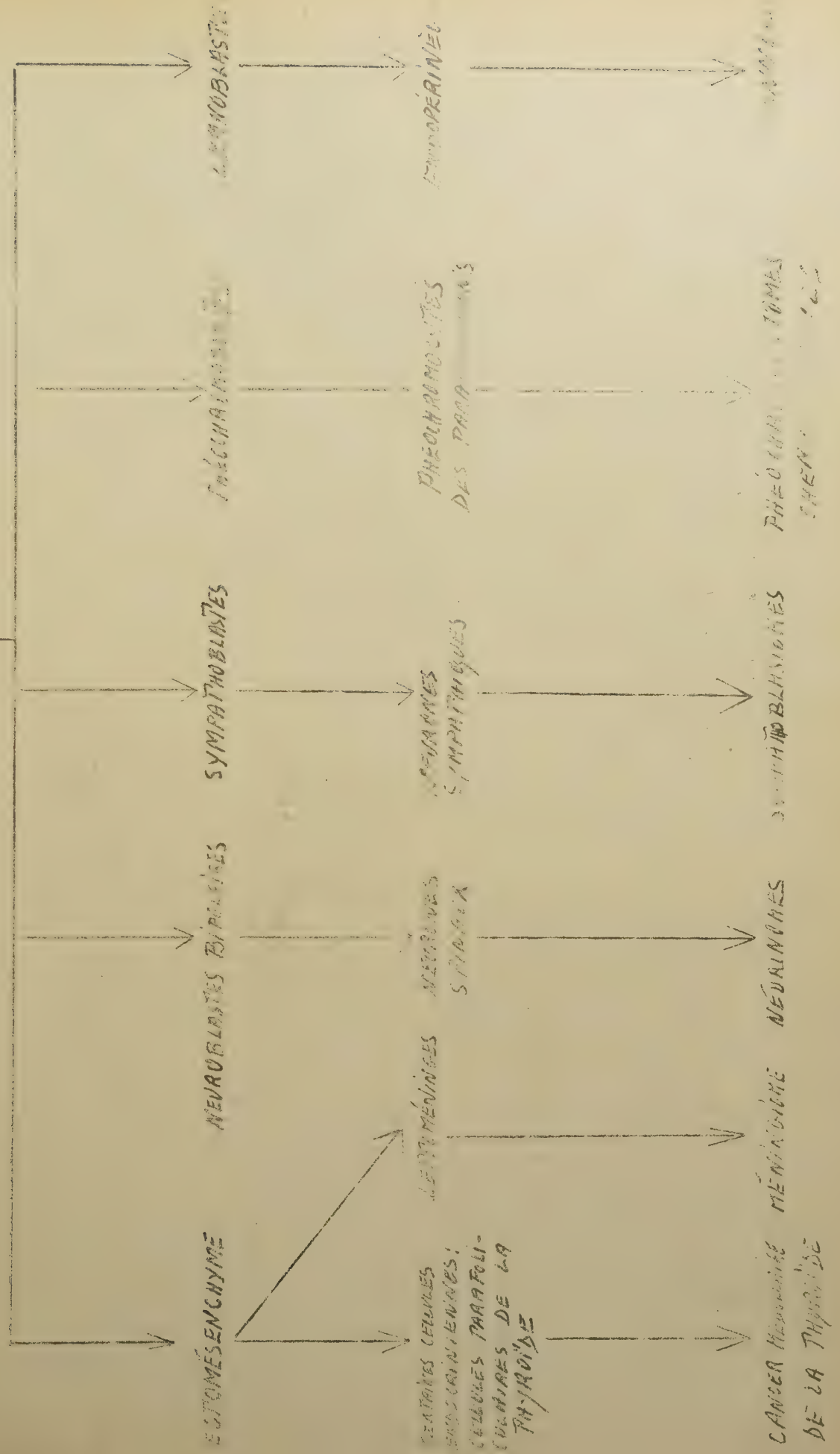
Dans le cadre d'une maladie du système cellulaire, dérivant de la crête neurale, on pourrait au maximum, trouver l'association suivante :

- cancer médullaire de la thyroïde + neurinomes et maladie de Recklinghausen et schwannomes + sympatoblastomes + phéochromocytomes et chémodectomes + méningiomes.

Mais en fait, ce que l'on trouve dans la réalité clinique, c'est l'association de deux ou davantage de ces tumeurs. (Voir Tableau ci-dessous).



CRÊTE NEURALE



Lu et Approuvé

Le Président de Thèse

J. ROUGEAU Professeur

Lu et Approuvé

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Paris Lariboisière-Saint Louis

J.J. BERNIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

BARNARD W.G.

A paraganglion related to the ductus arteriosus.

J. Path. Bact. 1946, LVIII, 631.

BARRIE J.D.

Intrathoracic tumours of carotid body type (chemodectoma).

Thorax, 1961, 16/7, 78-86.

BARROSO-MOGUEL R., COSTERO I.

Argentaffin cells of carotid body tumors.

Am. J; Path. 41, 389.

BOCCON-GIBOD L.

Contribution à l'étude des phéochromocytomes.

Thèse, 1967.

BOTAR J., PRIBEK L.

Corpuscule paraganglionnaire dans l'orbite
(note préliminaire).

Ann. Anat. Path. 1935, 12, 227.

BOUDIN G., PEPIN B. et VERNANT Cl.

Les tumeurs multiples du système nerveux au cours de
la maladie de Recklinghausen.

La Presse Médicale. 1970, 78, 32.

CLAY A., ADENIS E., VERHAEGUE M. et DEMAILLE A.

Etude anatomique de quatre paragangliomes cervicaux.

Arch. d'Anat. Path. 1964, 12/1, 55.

COSTERO I., BARROSO-MOGUEL R.

Structure of carotid tumor.

Am. J. Path. 1961, 38, 127.

COSTERO I., CHEVEZ A.Z.

Carotid body in tissue culture.

Am. J. Path. 1962, 40, 337.

DAVIES J.R., RANDALL K.J.

Benign aortic-body tumour.

J.Path. Bact., 1954, 68, 247.

EDWARDS Ch., HEATH D.

Microanatomy of glomic tissue of the pulmonary trunk.

Thorax, 1969, 24, 209.

FABRE J., BOUISSON H. et SENDRAIL-PESQUE M.

Les réceptomes (à propos d'une tumeur du ganglion carotidien).

Arch. Anat. Path., 1958, 6, 157.

GLENNER G.G., CROUT J.R., ROBERTO W.C.

Functional carotid-body-like tumor; secreting levarterenol.

Arch. Path. 1962, 73, 230.

GOORMAGHTIGH N., PANNIER R.

Les paraganglions du cœur et des zones vaso-sensibles carotidienne et cardio-aortique chez le chat adulte.

Arch. de Biol. Paris, 1939, 50, 455-533.

GREER M., ANTON A.H., WILLIAMS C.H.

Tumors of neural crest origin. Biochemical and pathological correlation.

Arc. Neurol. (Chicago), 1965, 13, 139-148.

GRIMLEY P.M., GLENNER G.

Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas. Comparison with the normal gland.

Cancer, Septembre 1967, 20, 9, 143.

HEPPLESTON A.G.

A carotid body like tumor in the lung.

J.Path. Bact. 1958, 75, 461.

HERMANN H., MORNEX R.

Les phéochromocytomes.

Gauthier-Villars Edit., Paris, 1964.

KAHN M.T., MULION D.A.

Pheochromocytoma without hypertension. Report of a patient with acromegaly.

J. Aer. Med. Ass. 1964, 188, 74.

KASER H.

Catecholamine producing neural tumors other than pheochromocytoma.

Pharmac. Rev. 1966, 18, 659-665.

KORN D., BENSON K., LIEBOW A.A., CASTELMAN B.

Pulmonary chemodectomas.

Am. J. Path. 1960, 37, 641.

LATTES R.

Nonchromaffin paraganglioma of ganglion nodosum, carotid body and aortic arch bodies.

Cancer, 1950, 3, 4, 667.

LECOMPTE

Atlas united forces Army.

LIPSETT M.P. and coll.

Humoral syndromes associated with non endocrin tumors.

Ann. Int. Med., 61, 733-756.

LJUNGBERG et coll.

A familial cnromoffinomatose.

Brit. Med. J. 1967, 1, 279, 28.

Mac CORMACK L.J., GALLIVAN W.F.

Hemangiopericytoma.

Cancer, 1954, 7, 595.

Mac NEIL R. and coll.

Tumours of the chemoreceptor system.

W. Indian Med. J. Mars 1969, 18, 46-52.

MAIER H.C., HUMPHREYS G.H.

Intrathoracic pheochromocytoma including a case of multiple paraganglioma of the functionnal and non functionnal type.

J. Thor. Cardio-vasc. Surg., 1958, 36, 635-641.

MEUDELOW H., SLOBOLKIN M.

Aortic-body tumor -- enemodectoma - of the mediastinum.

Report of a case and review of the literature.

Cancer, 1957, 10, 5, 1008-1014.

MOLINATTI G.M., CALIANNI P., PIZZINI A.

Malignant hypertension in a case of non chromaffin paraganglioma with a high circulation of catecholamine.

Cancer, 1959, 12, 873.

MONRO R.S.

The morphology of the branchial glomera and their tumours, with a report of a case of aortico-pulmonary glomus tumour.

MULLIGAN R.M.

Chemodectoma in dog (Absts).

Am. J. Path. 1950, 26, 680.

NEZELOF Ch., GUY-GRAND D., THOMINE E.

Les mégacôlons avec hyperplasie des plexus mésentériques.

La Presse Méd. , Juillet 1970, 78, n° 34.

PAGES A., MARTY Ch., BALDET P., PERALDI R.

Le syndrome neurofibromatose, carcinome médullaire
thyroïdien, phéochromocytome.

Arch. d'Ana. Path. 1970, 18, 2, 137-142.

PRYSE DAVIES J., DAWSON I.M.P., WESTBURY G.

Some morphologic, histochemical and chemical observations
on chemodectomas and the normal carotid body, including
a study of the chromaffin reaction and possible
ganglion cells elements.

Cancer, 1964, 17, 2, 185-202.

REBOUD E., CHARPIN J., LAFFARGUE J., BLANC M., FRANCOIS G.

Chémoelectome médiastinal.

J. Fr. Med. Chir. Thor. 1967, 21, 1, 63.

ROSS L.

Electronic microscopic observations of the carotid
body of the cat.

J. Biophys. Biochi. Cytol. 1959, 6, 253-262.

RUSSEL D.S., RUBINSTEIN L.J.

Pathology of tumours of the nervous system.

The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1959.

SHIMKE and coll.

A possible regulatory defect in the differentiation of
chromaffin tissue.

SHIMKE R.N., HARTMANN W. M.

Familial amyloid producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity.

Ann. Int. Med. 1965, 63, 1027-1039.

SMETANA H.F., SCOTT W.F. Jr.

Malignant tumors of nonchromaffin paraganglia.

Mul. Surgeon, 1951, 109, 330.

SMITHERS D.N., GOWING N.F.

Chemodectoma in the region of the aortic arch.

Thorax, 1965, 20, 182.

TAMURA P.Y. et LAWRENCE C.T.

Multiple tumors of the sympathetic system. A report of a case of malignant schwannoma associated with functioning malignant pheochromocytoma.

Cancer, 1956, 9, 2, 293-299.

TOKER C.

Ultrastructure of chemodectoma.

Cancer, Février 1967, 20, 2, 271.

THACKER W.C., DICKWORTH J.K.

Chemodectoma of the orbit.

Cancer, 1969, 23, 5, 1233.

VERHAEGUE M., CLAY A. et LORRILOUX A.

Hypertension paroxystique par paragangliome non chromaffine de la région cervicale.

Soc. Med. Hôp. Paris, 25 Avril 1958.

WAHL A.R., ROBINSON D.W.

Neuroblastoma of mediastinum with pheochromoblastomatous elements.

Arch. Path. 1943, 35, 571.

WILLIAMS E. and coll.

Multiple neuronal neuromatosis with endocrin tumours.

J. Path. Bact. 1966, 21, 1, 71-80.

ZACKS S.I.

Chemodectomas occuring concurrently in the neck
(carotid body) temporal bone (glomus jugulare) and retro
peritoneum. Report of a case with histochemical
observation.

Amer. J. Path. 1958, 34, 293.

ZIELINSKA S., BRZOSKO W.

A propos des chémodectomes, tumeurs du système chimio-
récepteurs.

Ann. Anat. Path. 1961, 6, 503.

